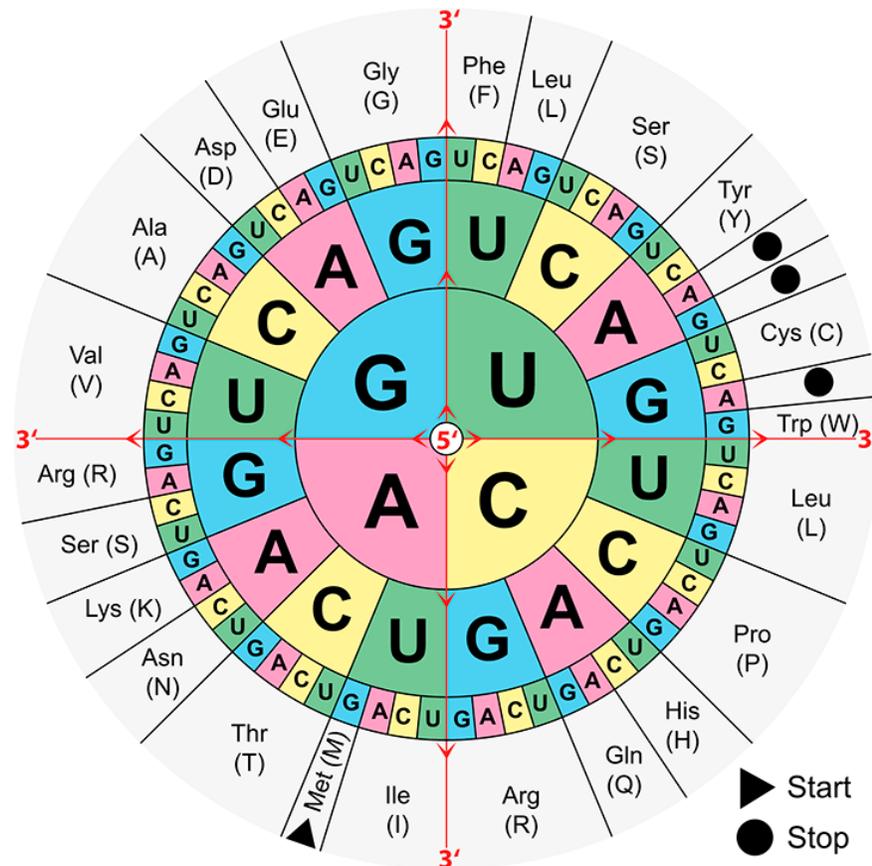


Генетический код и контроль работы гена. Регуляция экспрессии генов.



Преподаватель: старший преподаватель
кафедры молекулярной биологии и генетики,
PhD, Сметенов И.Т.
Дисциплина: Рекомбинация ДНК

Цель

Изучить основные свойства генетического кода и механизмы регуляции экспрессии генов для понимания организации и работы генома.

Задачи

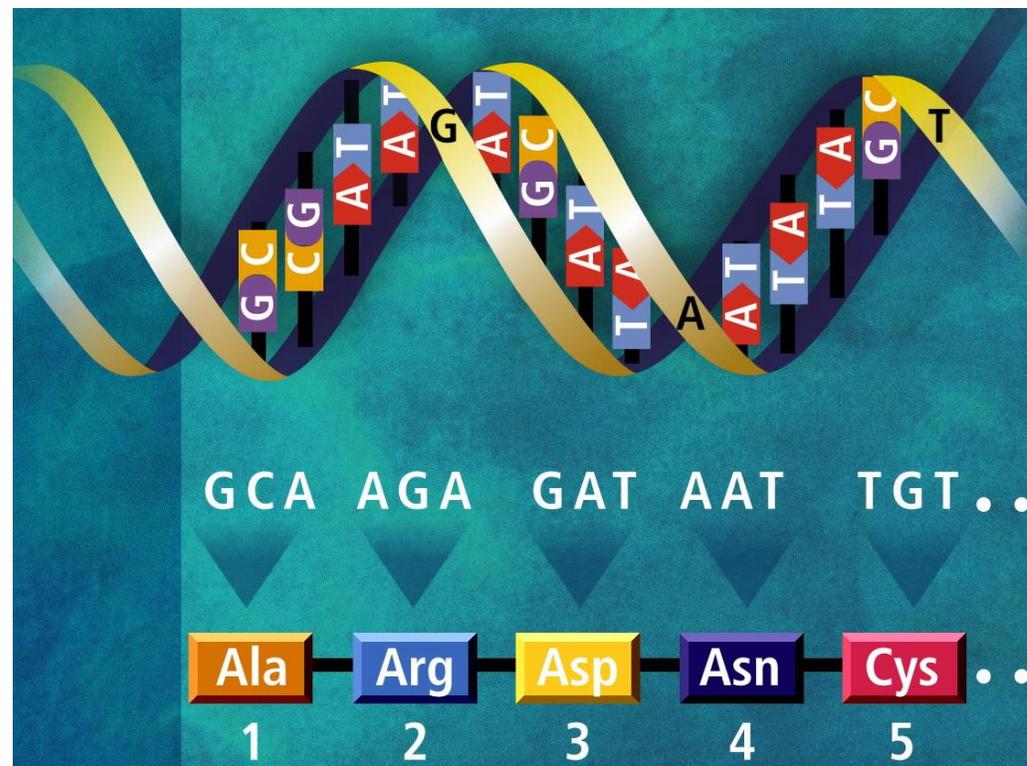
1. Рассмотреть принципы триплетности и неперекрываемости генетического кода.
2. Объяснить понятия вырожденности и однозначности в структуре генетического кода.
3. Описать механизмы регуляции экспрессии генов и их роль в клеточной активности.
4. Изучить универсальность генетического кода и его полярность, а также их значение для биологических систем.

Ключевые слова

генетический код, триплетность, регуляция экспрессии генов, вырожденность, однозначность, полярность, неперекрываемость, универсальность, компактность

Генетический код

Генетический код — это система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот, основанная на определённом чередовании последовательностей нуклеотидов в ДНК или РНК, образующих кодоны, соответствующие аминокислотам в белке.



Генетический код имеет несколько свойств:

1. Триплетность.
2. Вырожденность или избыточность.
3. Однозначность.
4. Полярность.
5. Неперекрываемость.
6. Компактность.
7. Универсальность.

Триплетность



- **Триплет** — наименьшая структурная единица генетического кода. Состоит она из трёх нуклеотидов.
- **Кодон** — наименьшая функциональная единица генетического кода.

Сколько нуклеотидов кодируют полипептид из 51 аминокислоты?

153

Какой триплет в молекуле иРНК соответствует кодовому триплету АТГ в молекуле ДНК?

УАЦ

Какой триплет ДНК матричной цепи соответствует кодону

АСА иРНК?

ТГТ

Вырожденность или избыточность

- Три нуклеотида из четырёх дают $4^3 = 64$ варианта, что с избытком перекрывает число имеющихся у живых организмах аминокислот

Н У К Л Е О Т И Д Ы					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } стоп-кодон УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } стоп-кодон УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } Лейцин ЦУЦ } ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глутамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } Изолейцин АУЦ } АУА } АУГ } Метионин СТАРТ-КОДОН	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } Аспарагин ААЦ } ААА } Лизин ААГ }	АГУ } Серин АГЦ } АГА } Аргинин АГГ }	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } Аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } Глутаминовая кислота ГАГ }	ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г

Кодон **АУГ** (у бактерий иногда **ГУГ**)

64 вариантов триплетов только **61** являются кодонами и кодируют какую-либо аминокислоту, их называют **смысловые кодоны**.

Три триплета не кодируют.

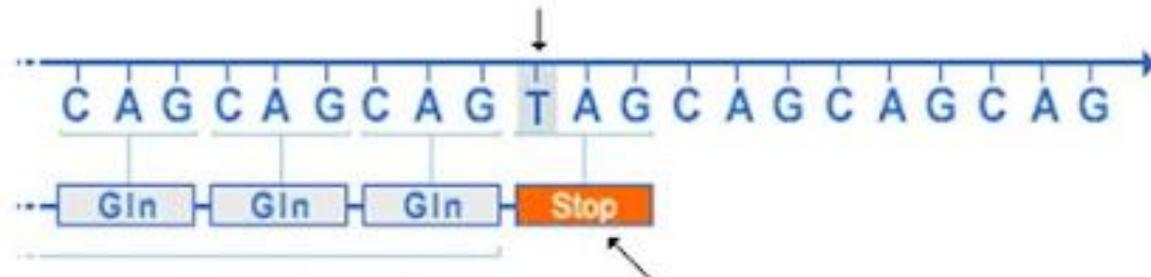
Сокращения названий аминокислот

Ала — аланин	Глн — глутамин	Сер — серин
Арг — аргинин	Глу — глутамино- вая кислота	Тир — тирозин
Асп — аспарагин	Иле — изолейцин	Тре — треонин
Асп — аспараги- новая кислота	Лей — лейцин	Три — триптофан
Вал — валин	Лиз — лизин	Фен — фенилала- нин
Гис — гистидин	Мет — метионин	Цис — цистеин
Гли — глицин	Про — пролин	

В результате мутации, которая связана с заменой в триплете одного нуклеотида на другой, из смыслового кодона может возникнуть бессмысленный кодон. Такой тип мутации называют **нонсенс-мутация**.



Нарушение расположения одного нуклеотида



Возникает преждевременный стоп-кодон, что приводит к синтезу укороченного неполноценного белка

Однозначность

- Каждый триплет (кроме бессмысленных) кодирует только одну аминокислоту. Таким образом, в направлении кодон — аминокислота генетический код однозначен, в направлении аминокислота — кодон — неоднозначен (вырожденный).
- И в этом случае необходимость однозначности в генетическом коде очевидна. При другом варианте при трансляции одного и того же кодона в белковую цепочку встраивались бы разные аминокислоты и в итоге формировались бы белки с различной первичной структурой и разной функцией. Метаболизм клетки перешёл бы в режим работы «один ген — несколько полипептидов». Понятно, что в такой ситуации регулирующая функция генов была бы полностью утрачена.

Полярность

- Считывание информации с ДНК и с иРНК происходит только в одном направлении. Полярность имеет важное значение для определения структур высшего порядка (вторичной, третичной и т.д.).

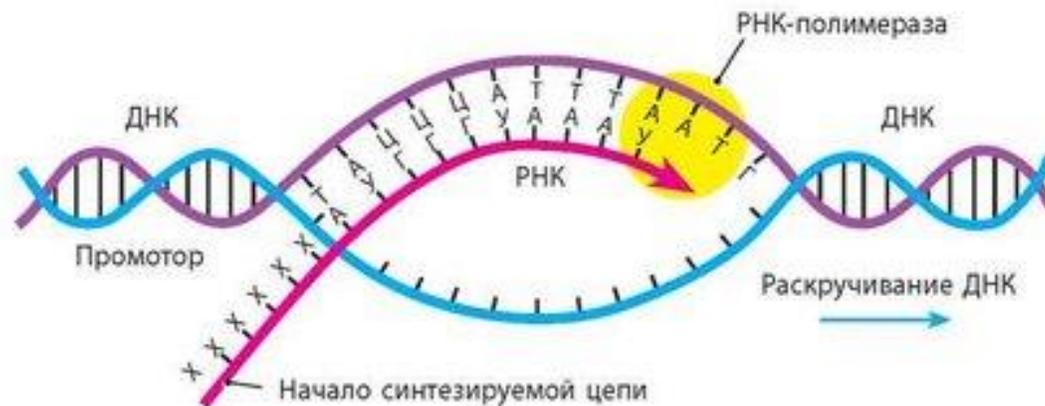


Рис. 22.2. Процесс транскрипции

Неперекрываваемость

- Код может быть перекрывающимся и не перекрывающимся. У большинства организмов код не перекрывающийся. Перекрывающийся код найден у некоторых фагов.

А Г У У А Ц Г Ц А Ц А

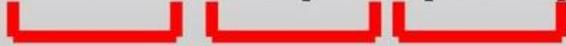


Сер Тир Ала

Текст считывается
подряд по 3 буквы

Его можно прочесть тремя **рамками считывания**

А Г У У А Ц Г Ц А Ц А



Вал Тре Гис

Рамка считывания 2

А Г У У А Ц Г Ц А Ц А



Лей Арг Тре

Рамка считывания 3

Reading Frames

- A given sequence may encode a protein in any of the six reading frames

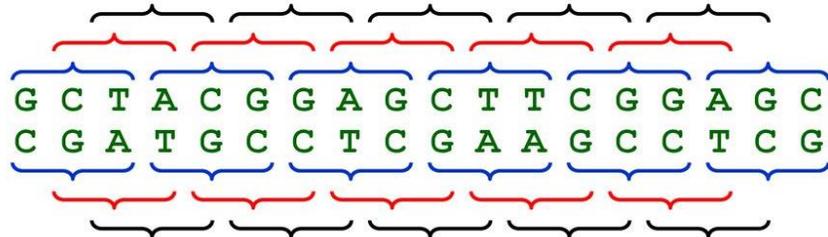
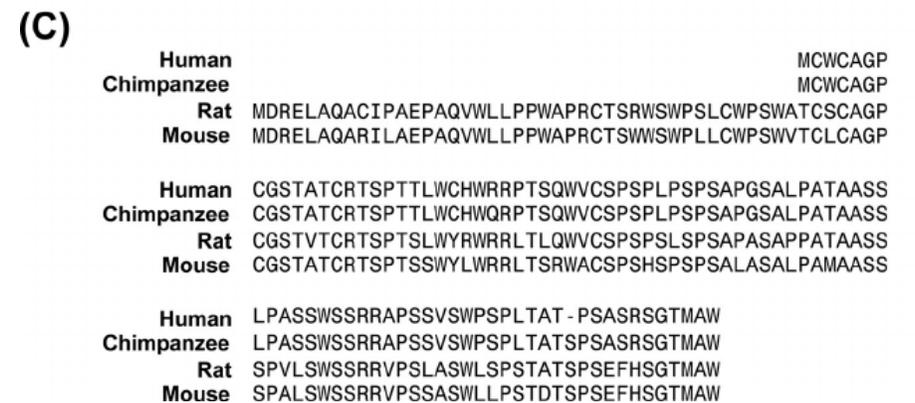
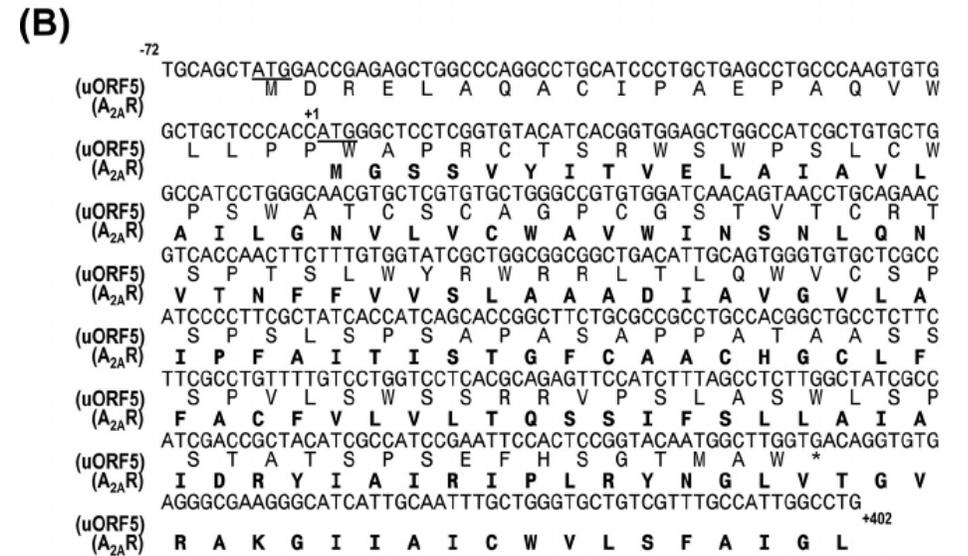
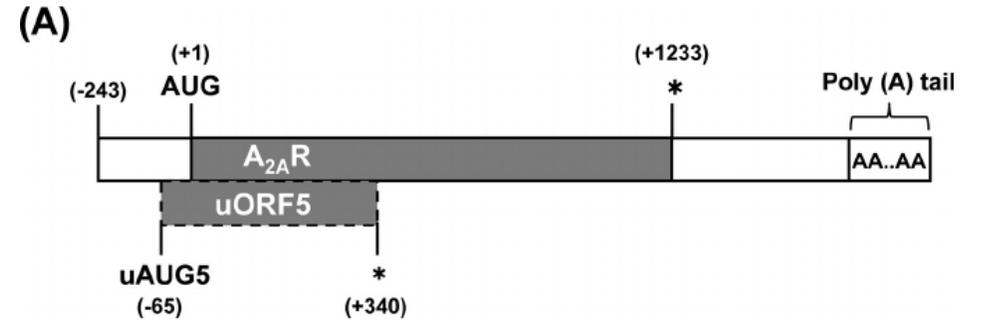


Table 1.1

General features of viral genomes sequenced

S. No.	Class	Sequenced genomes	Size (Nt)	Proteins
1	DsDNA	414	4697–335,593	6–240
2	SsDNA	230	1360–10,958	6–11
3	DsRNA	61	3090–29,174	2–13
4	SsRNA (+)	421	2343–31,357	1–11
5	SsRNA (-)	81	8910–25,142	5–6



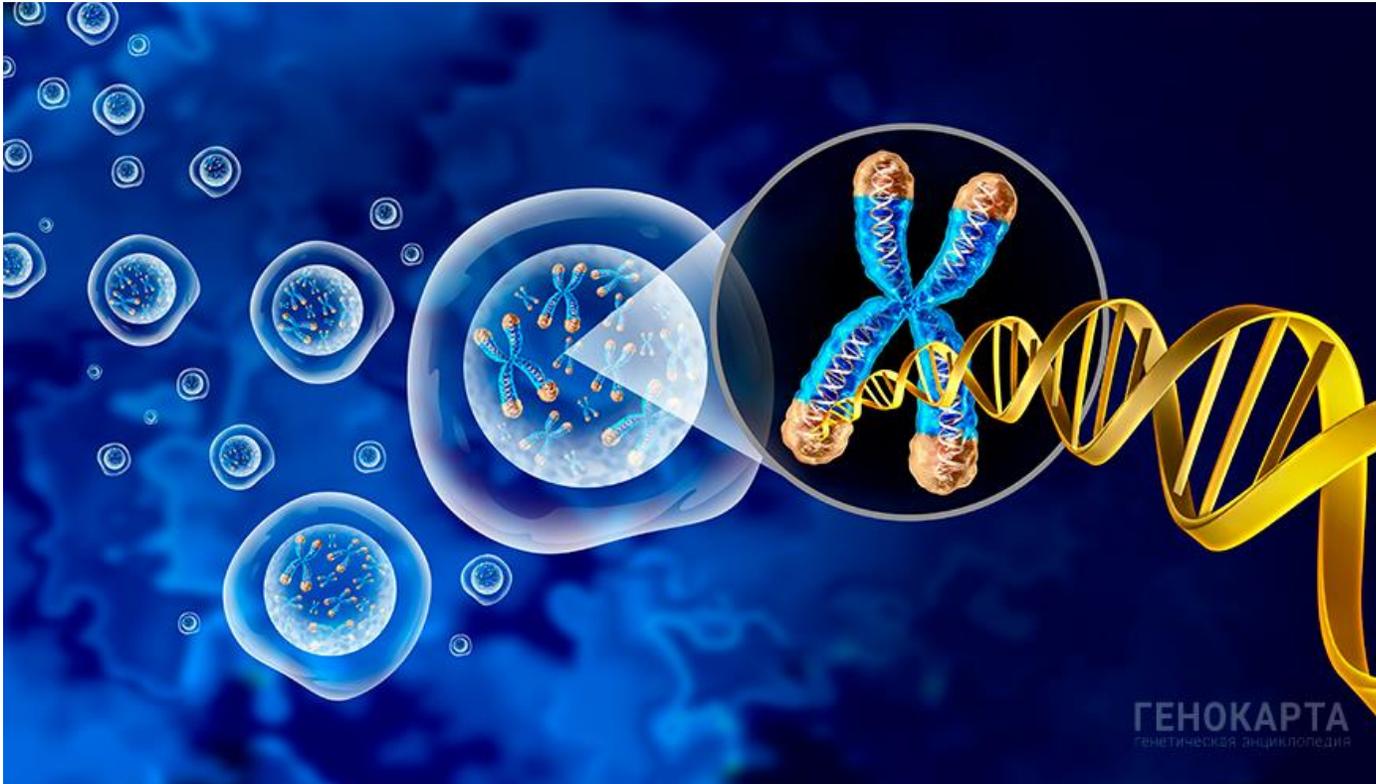
Компактность

- Между кодонами нет знаков препинания. Иными словами триплеты не отделены друг от друга, например, одним ничего не значащим нуклеотидом. Отсутствие в генетической коде «знаков препинания» было доказано в экспериментах.

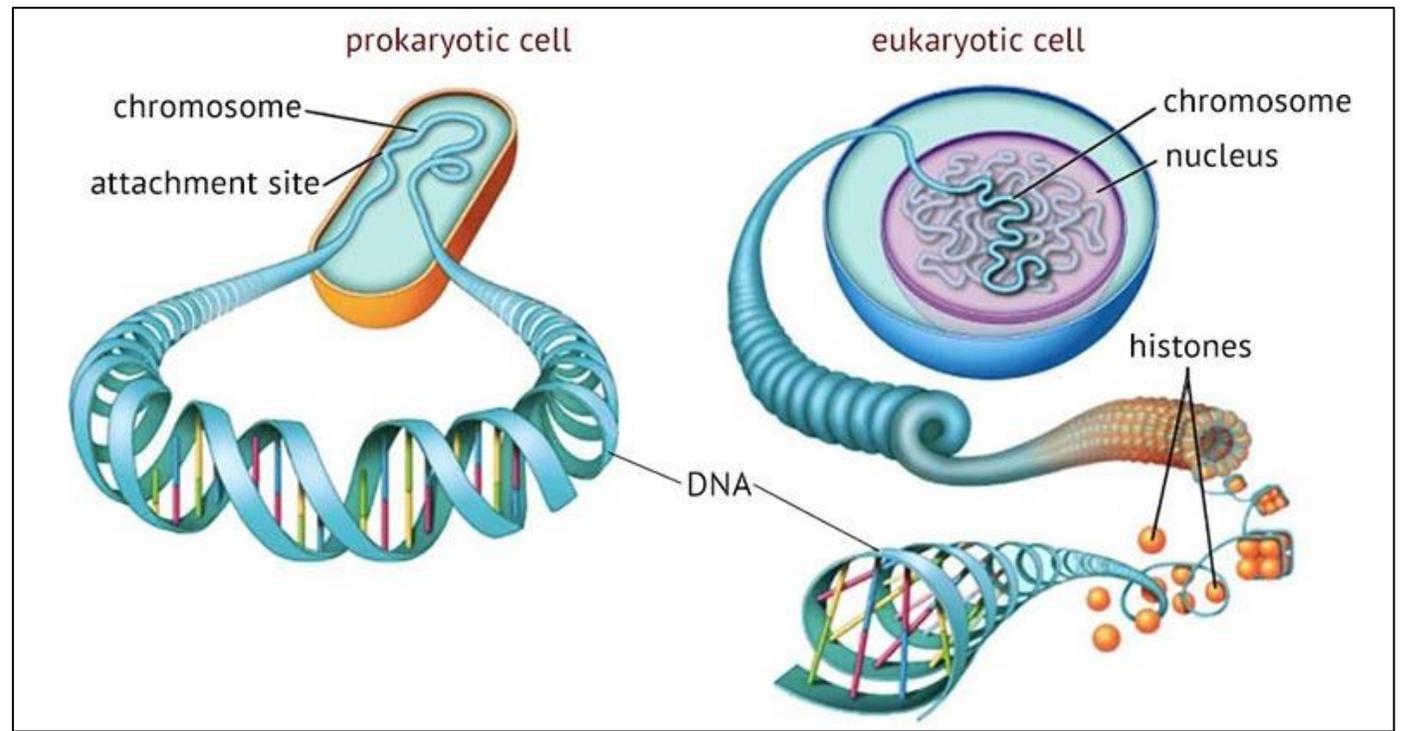
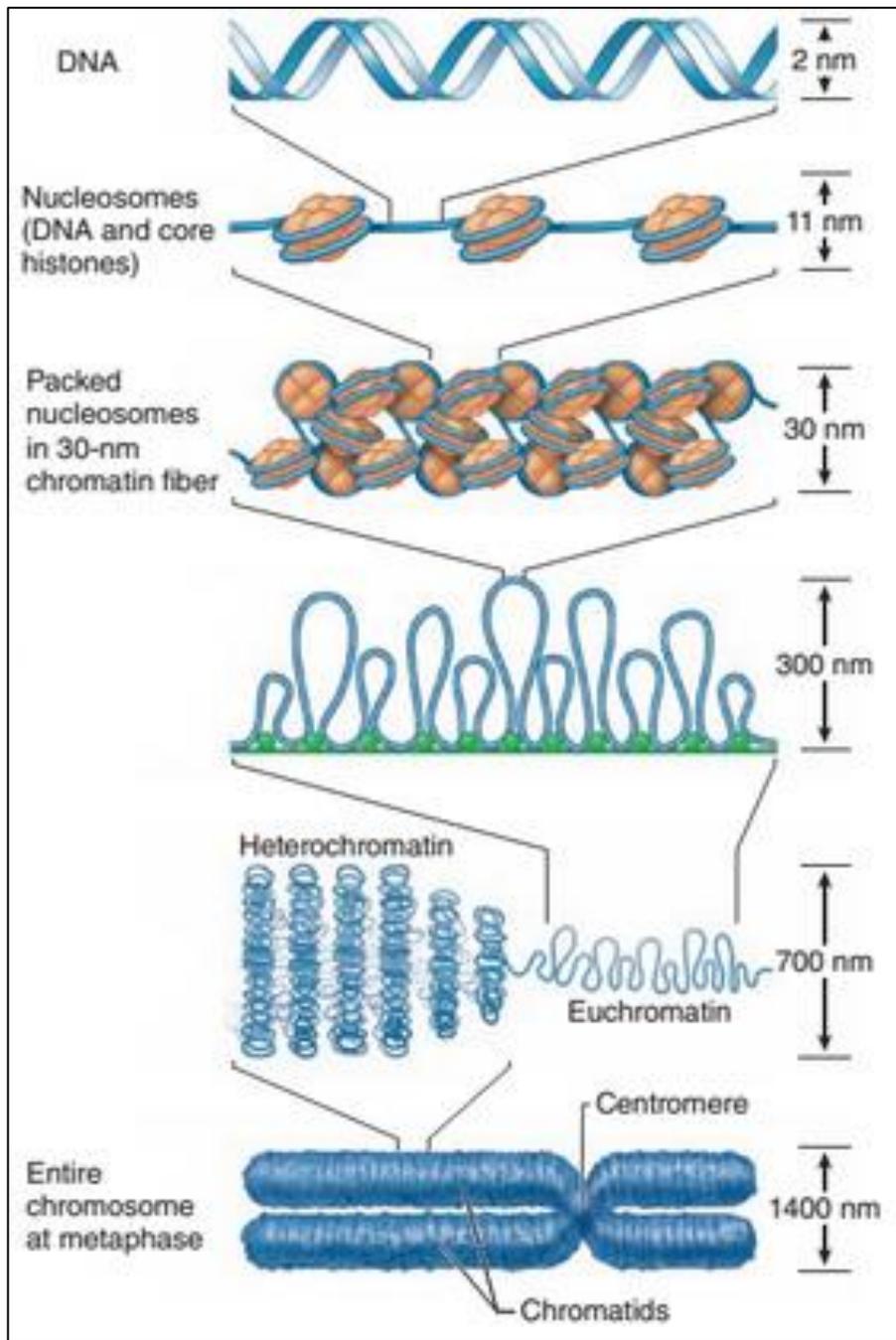
Универсальность

- Код един для всех организмов, живущих на Земле. Прямое доказательство универсальности генетического кода было получено при сравнении последовательностей ДНК с соответствующими белковыми последовательностями.

Геном эукариот

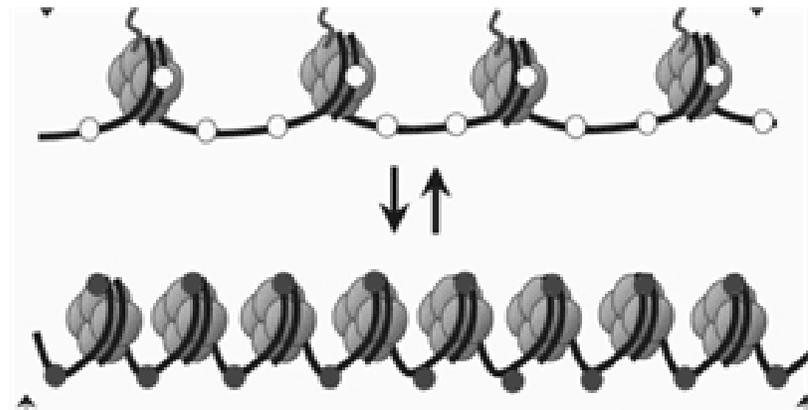


Геном эукариот устроен намного сложнее, чем у прокариот. Генетический аппарат эукариотической клетки обособлен в виде клеточного ядра, внутри которого располагаются основные носители наследственности – хромосомы. Количество хромосом видоспецифично и колеблется от двух (лошадиная аскарида) до тысячи (низшие растения).



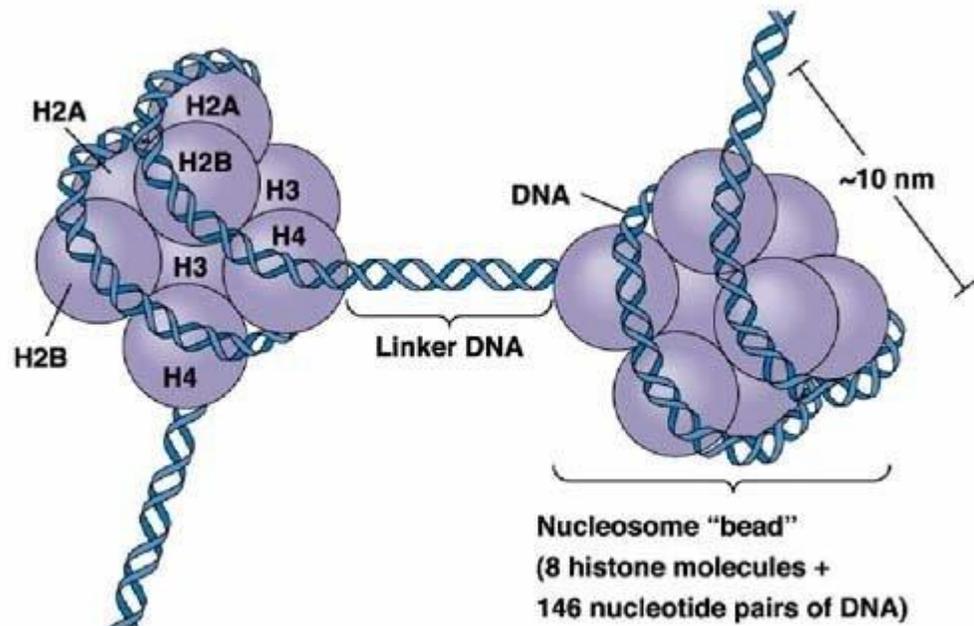


нуклеосома



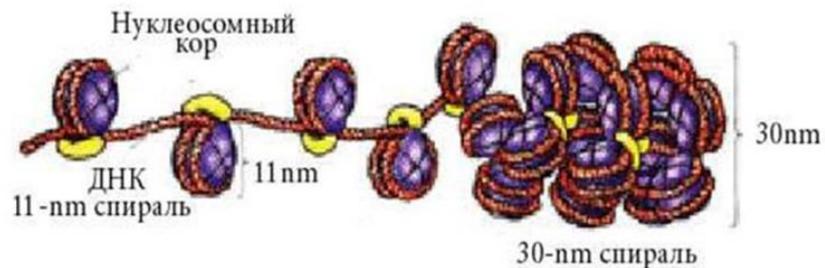
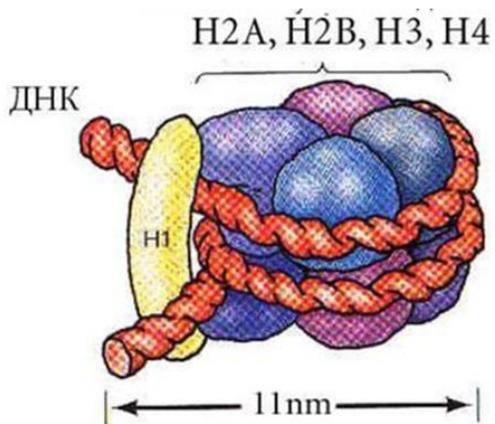
ДНК деметилирована, гистоны ацетилированы, транскрипция возможна

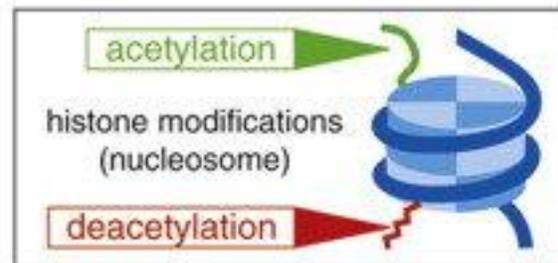
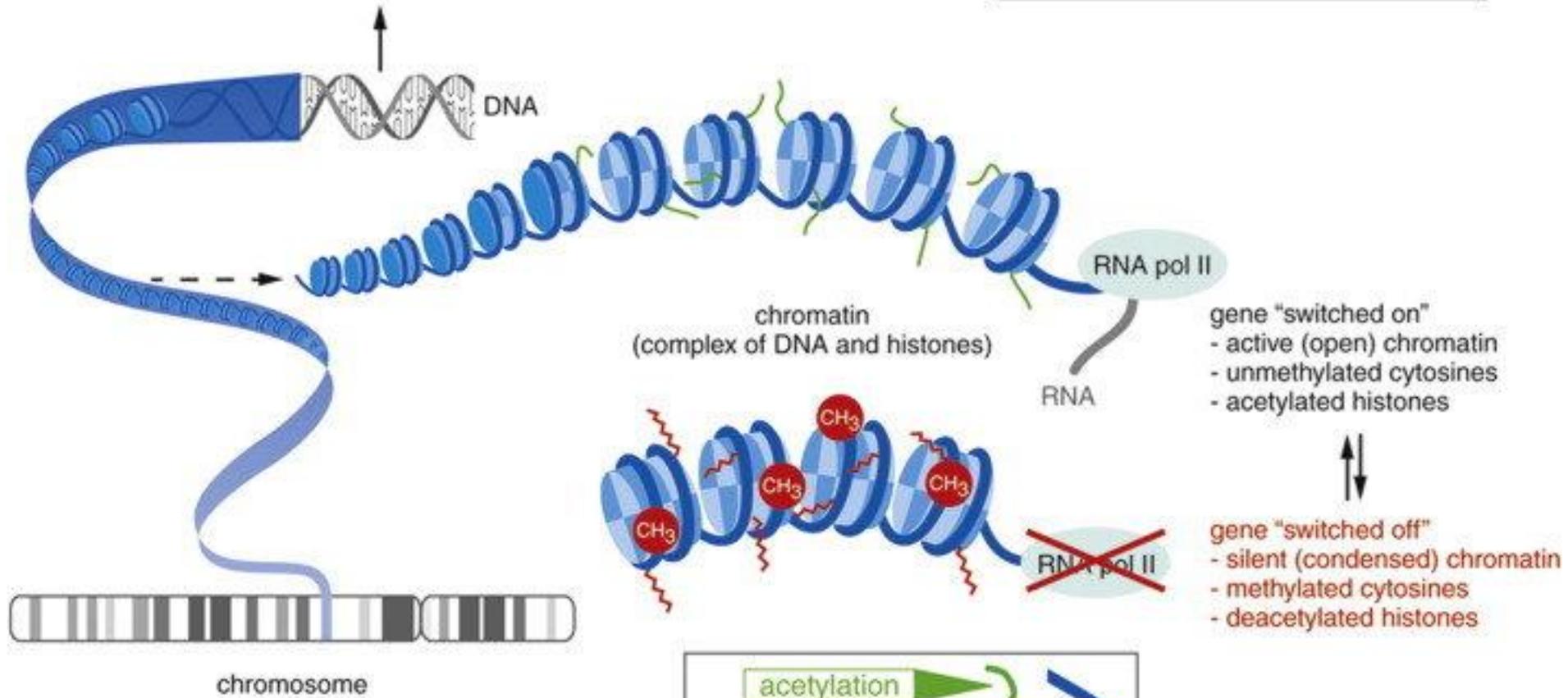
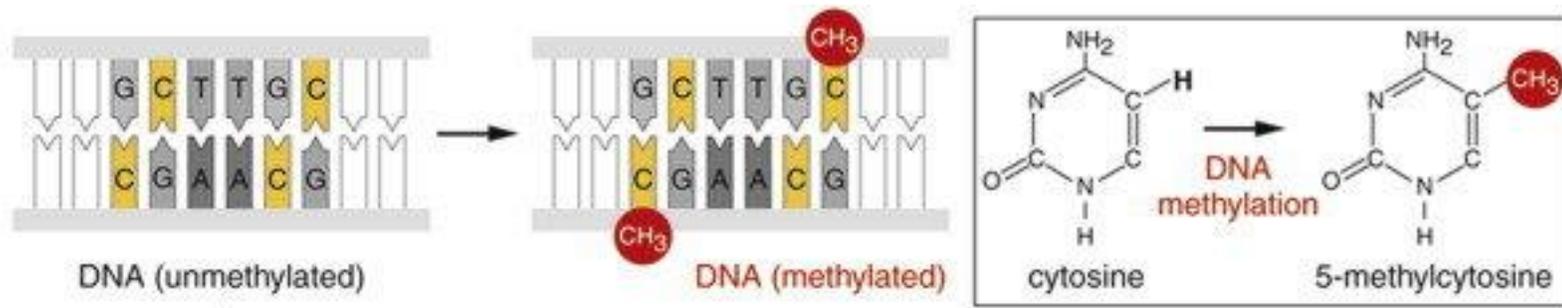
ДНК метилирована, гистоны деацетилированы, транскрипция невозможна (черные точки – метилцитозин)



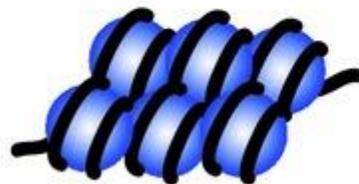
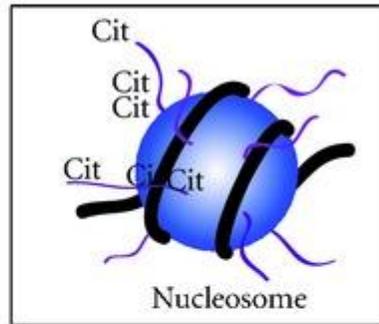
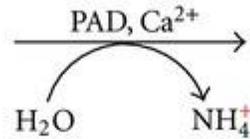
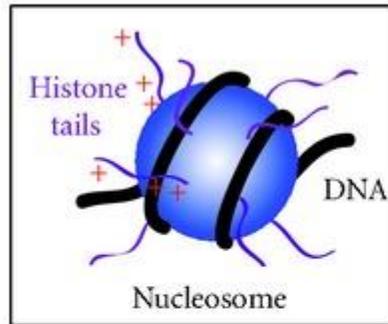
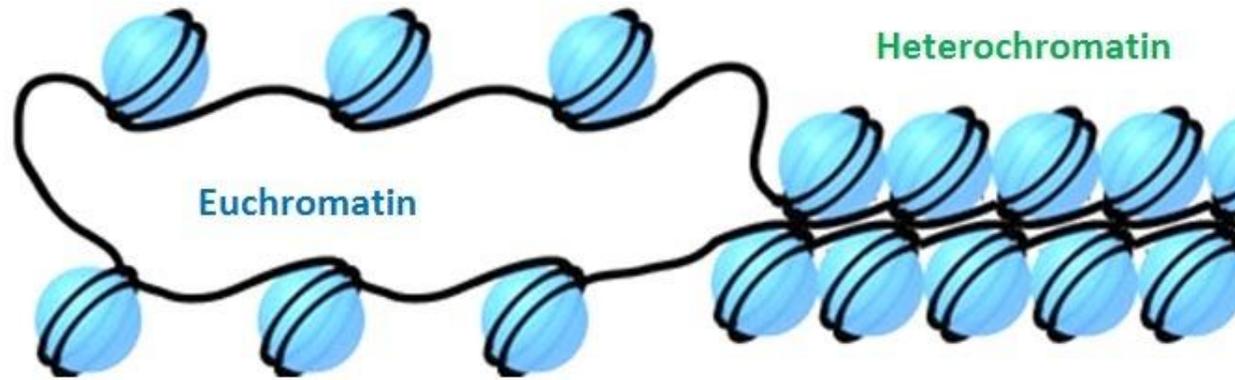
Nucleosome "bead"
(8 histone molecules +
146 nucleotide pairs of DNA)

© Addison Wesley Longman, Inc.

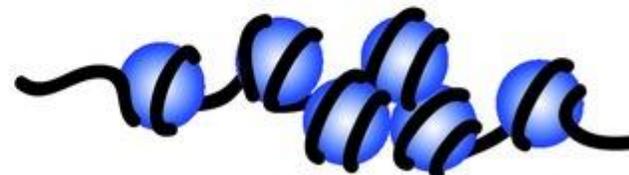




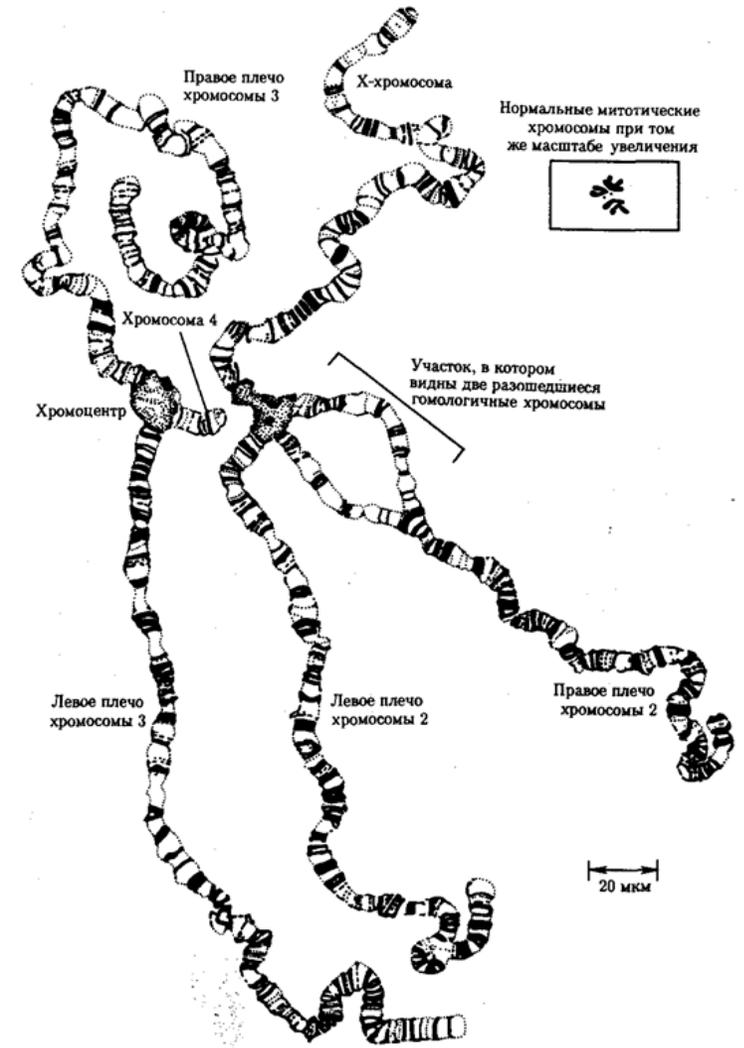
- Конденсация и деконденсация хроматина. Это наиболее универсальный метод регуляции транскрипции. Когда нужно экспрессировать определенные гены, хроматин в этом месте деконденсируется.



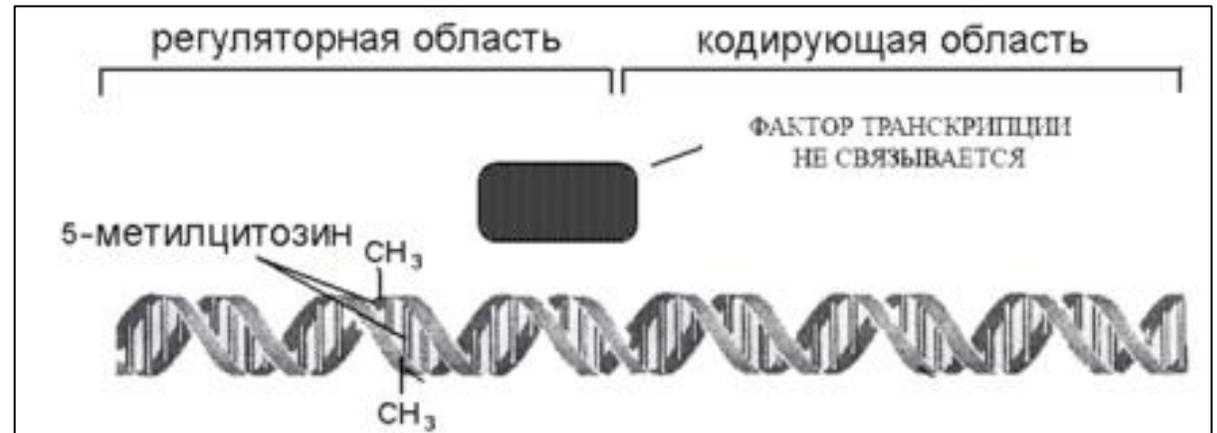
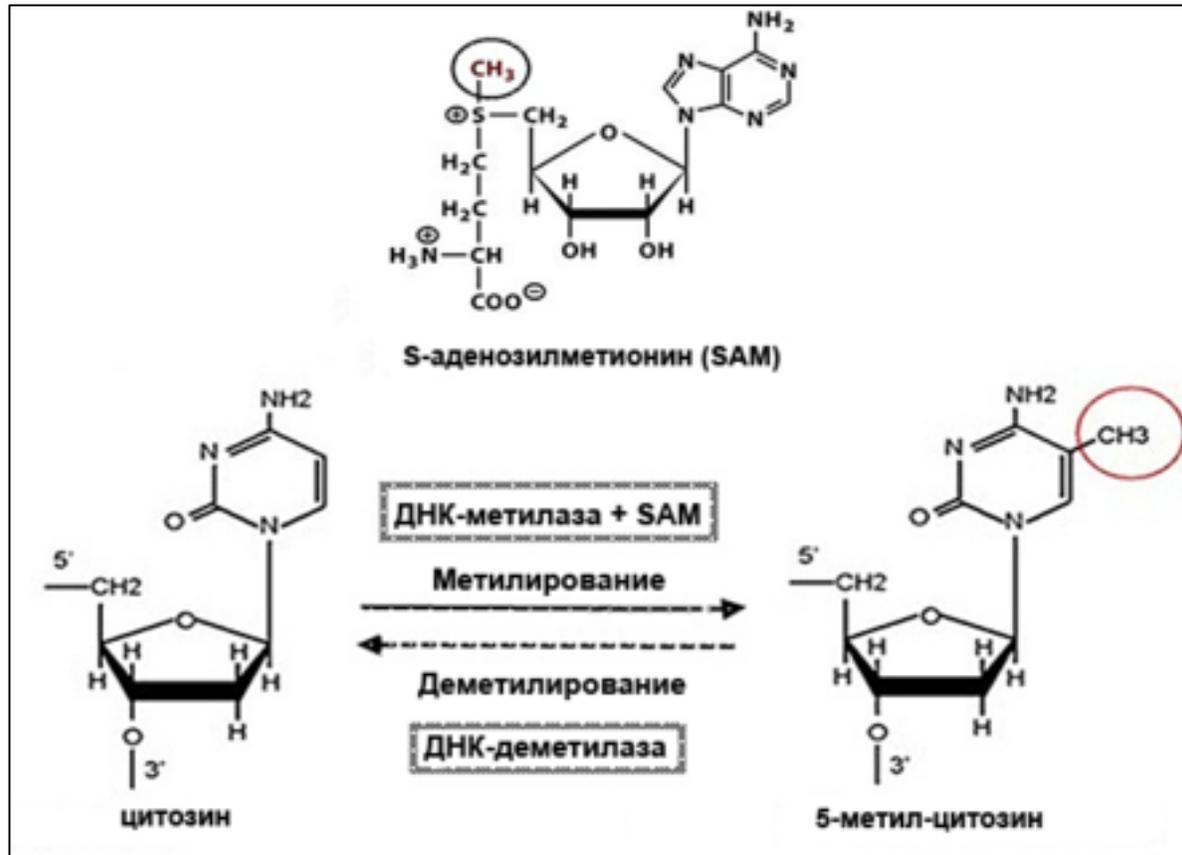
Condensed chromatin



Decondensed chromatin

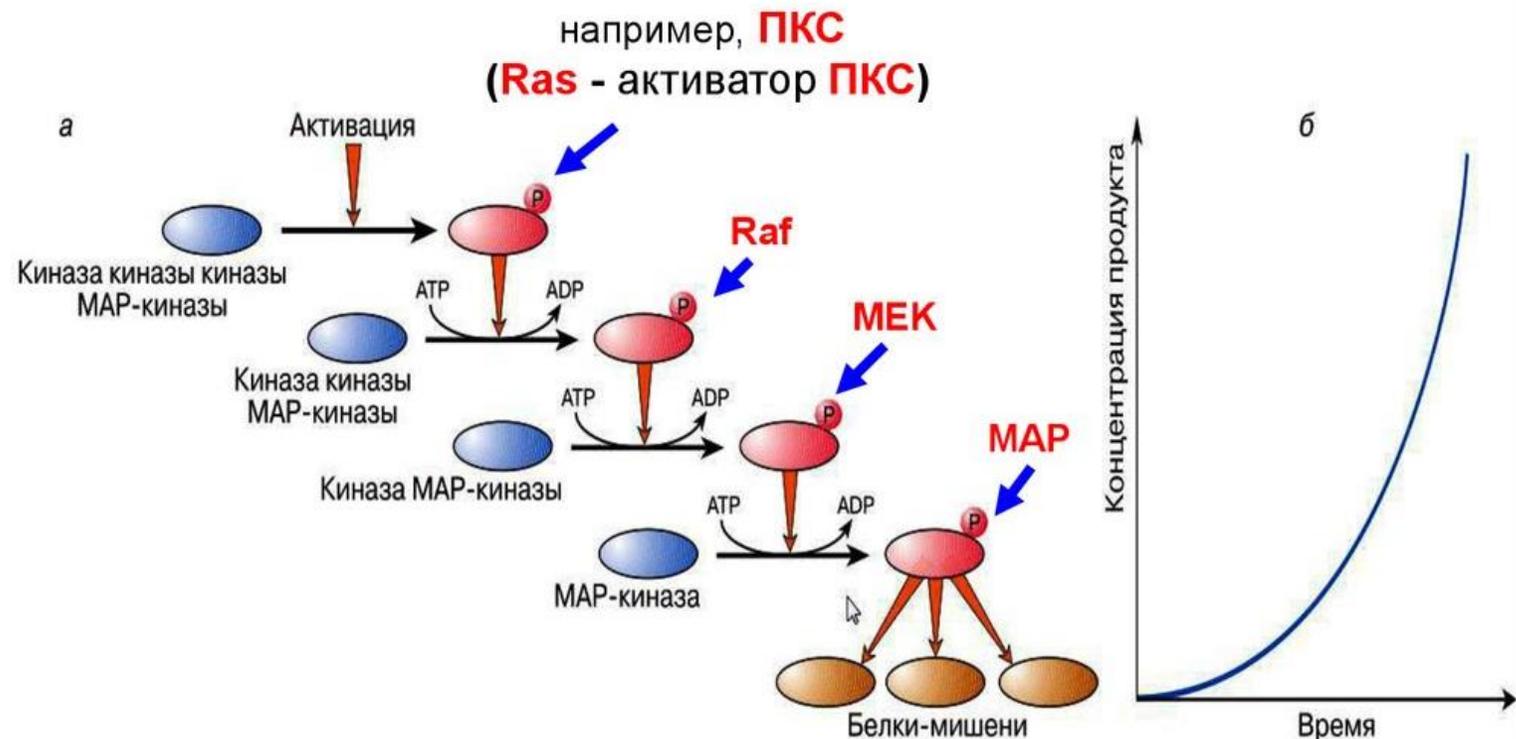


- Метилирование и деметилирование ДНК. Метилирование ДНК происходит в регуляторных областях гена. Метилируется цитозин в последовательности ЦГ, после чего ген инактивируется. При деметилировании активность гена восстанавливается. Процесс регулируется ферментом метилтрансферазой.

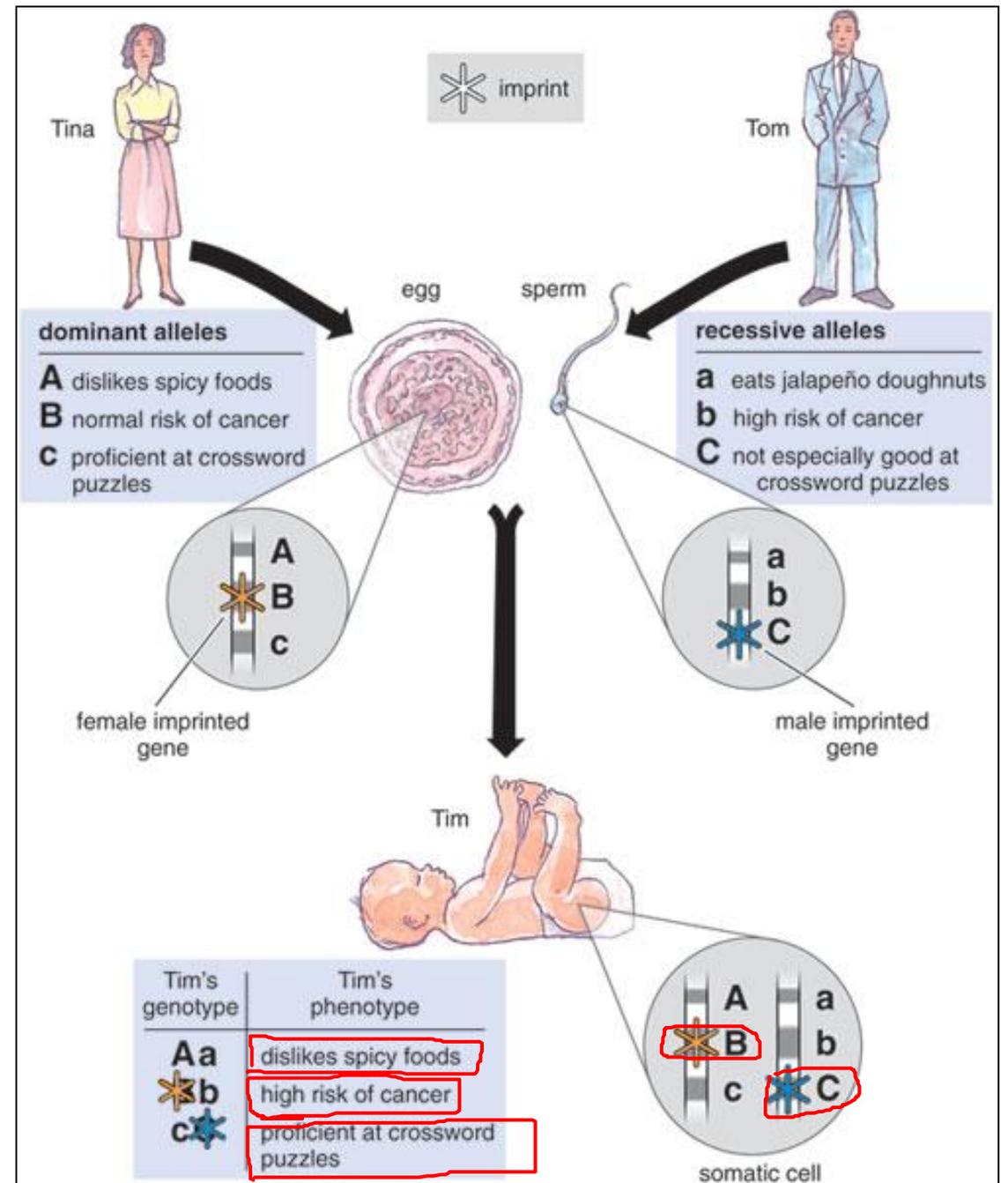


- Гормональная регуляция. При гормональной регуляции гены активируются в ответ на внешний химический сигнал (поступление в клетку определенного гормона). Этот гормон запускает те гены, которые имеют специфические последовательности нуклеотидов в регуляторных областях.

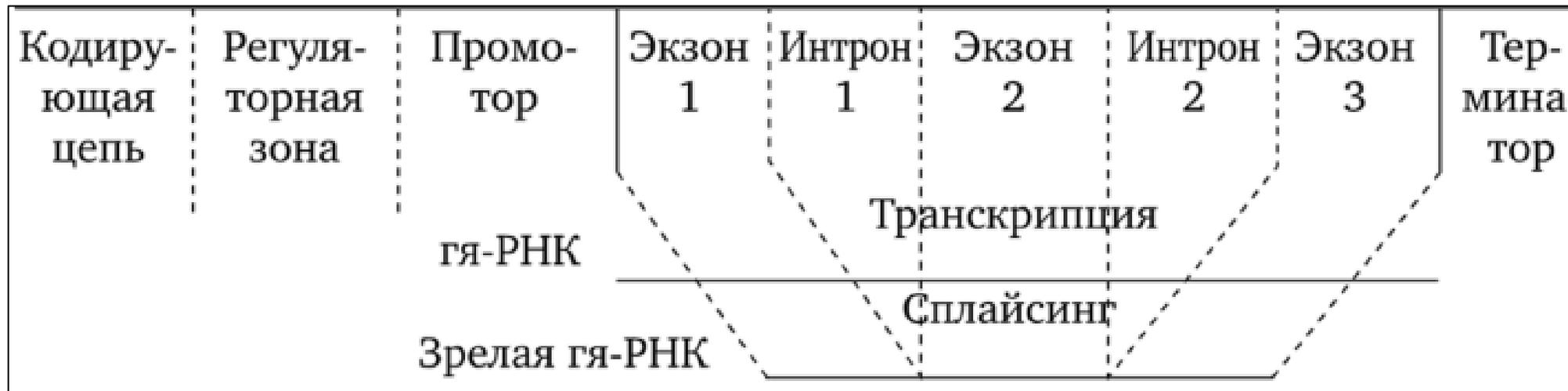
ПРИНЦИП УСИЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНОГО СИГНАЛА В КАСКАДЕ ПРОТЕИ НКИНАЗ



- Геномный импринтинг. Это малоизученный способ регуляции экспрессии генов у эукариот. Он возможен только у диплоидных организмов и выражается в том, что активность генов зависит, от какого из родителей они были получены. Выключение генов осуществляется путем метилирования ДНК.

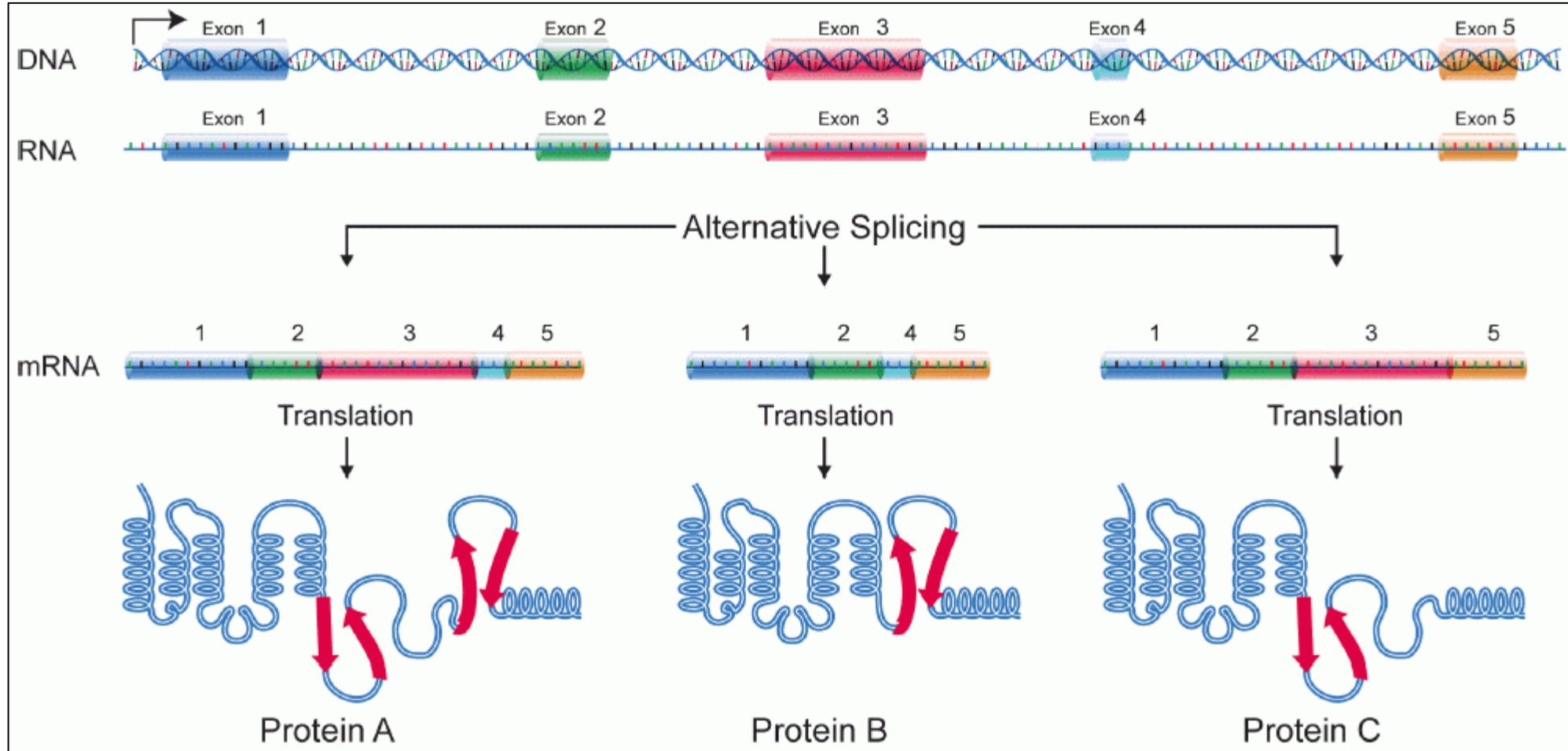


- У эукариот большинство структурных генов состоит из нескольких дискретных кодирующих областей (экзонов), разделенных некодирующими областями (интронами). По завершении транскрипции эукариотического структурного гена интроны вырезаются из первичного продукта транскрипции с помощью ферментов, а экзоны сшиваются друг с другом «торец в торец» (сплайсинг) с образованием функциональной мРНК
- Обычно длина экзонов составляет от 150 до 200 нуклеотидов, а длина интронов варьирует от 40 до 10 000 нуклеотидов.

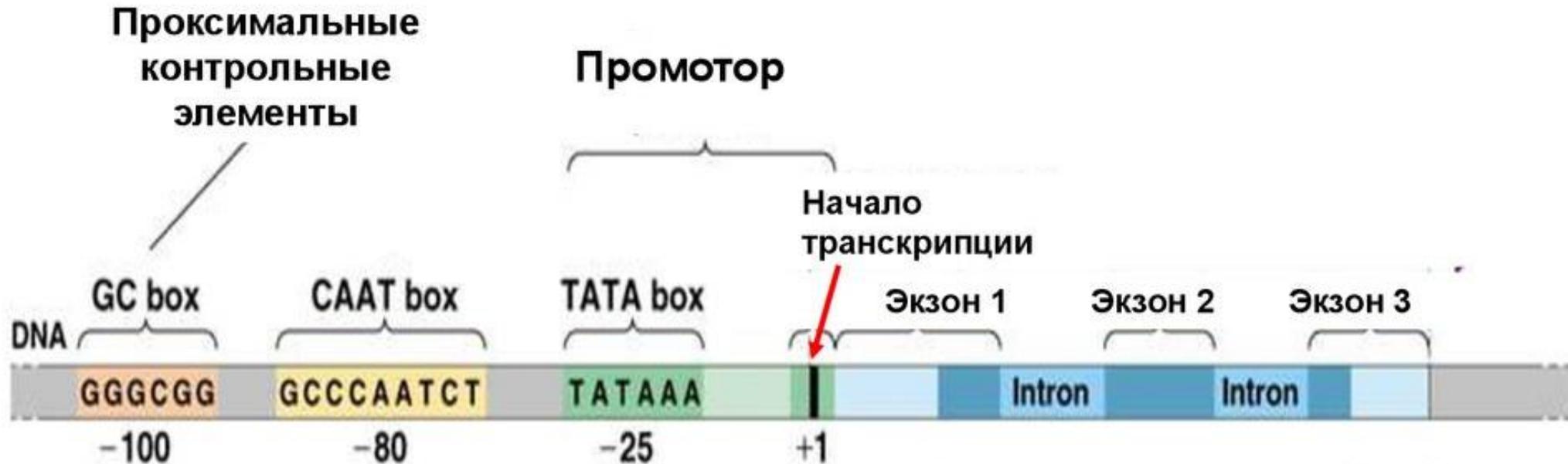


Регуляция стабильности иРНК. У эукариот существует регуляция и на уровне трансляции, когда готовые иРНК не «допускаются» к рибосомам или разрушаются. Другие же иРНК могут дополнительно стабилизироваться для многократного использования.

Благодаря альтернативному сплайсингу в разных тканях могут образовываться разные продукты одного и того же структурного гена

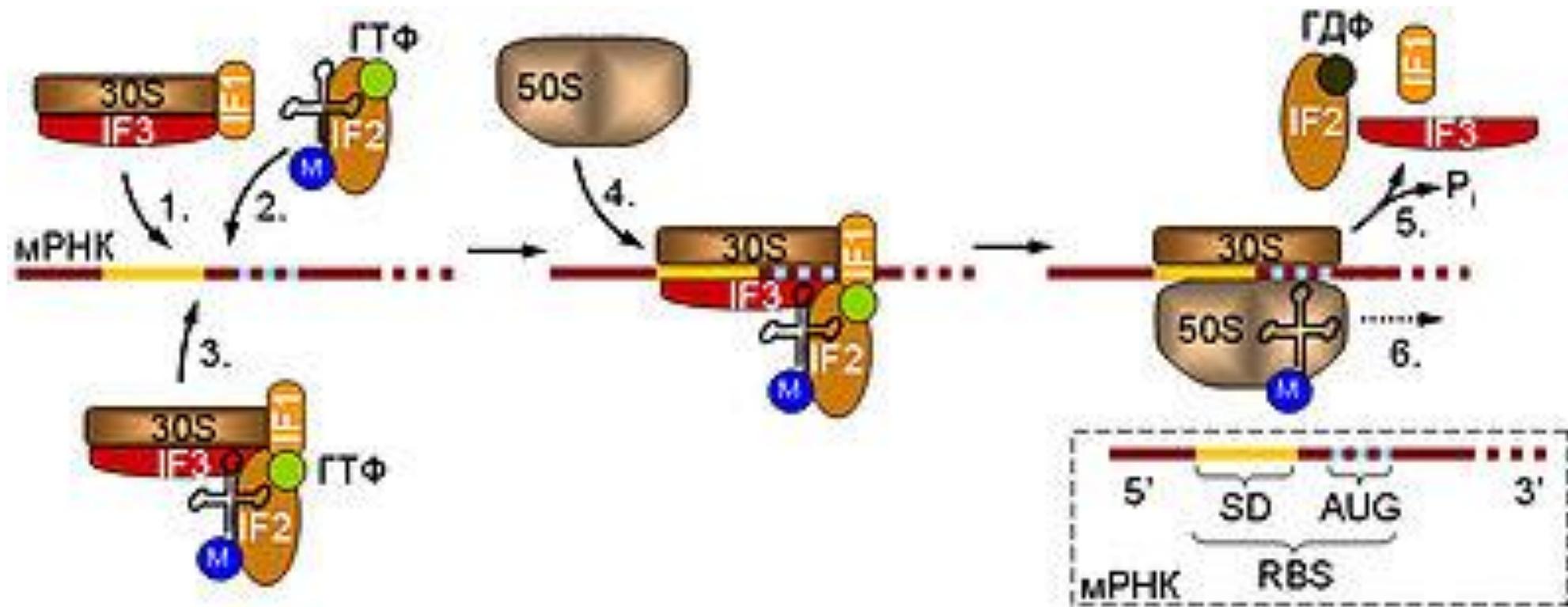


Несмотря на индивидуальность набора регуляторных элементов у структурных генов эукариот, каждый из них имеет промоторный участок (ТАТА-бокс, или бокс Хогнесса) из восьми нуклеотидов, включающий последовательность ТАТА; последовательность ССААТ (САТ-бокс); участок из повторяющихся динуклеотидов GC (GC-бокс). Эти элементы находятся на расстоянии 25, 75 и 90 п.н. от сайта инициации соответственно.



- В отличие от прокариот у эукариот опероны в большинстве своем отсутствуют, т. е. каждый эукариотический структурный ген имеет свой собственный набор регуляторных элементов. Существенную роль в регуляции транскрипции у эукариот, помимо опосредованной взаимодействием между ДНК и белками, играют также белок-белковые взаимодействия.

- У эукариот трансляция инициируется связыванием специфической «нагруженной» инициаторной тРНК (Met-тРНК_{Met}) и факторов инициации с малой рибосомной субъединицей. Затем мРНК присоединяется своим 5'-концом к комплексу тРНК—малая рибосомная субъединица, и комплекс продвигается по мРНК до старт-кодона (AUG). Далее антикодон UAC инициаторной Met-тРНК_{Met} спаривается с кодоном AUG мРНК. К комплексу присоединяется большая рибосомная субъединица, и образуется инициаторный комплекс.



- **Консенсусная последовательность Козак** (англ. Kozak consensus sequence) — последовательность нуклеотидов в составе мРНК эукариот (а также соответствующая последовательность в их генах), окружающая старт-кодон и важная для инициации трансляции. Описана американским биохимиком и молекулярным биологом Мэрилин Козак в 1986 году.

